

KREISLAUFVERHALTEN
UND MYOKARDFUNKTION
UNTER DEM EINFLUSS VERSCHIEDENER
I. V. HYPNOTIKA
(ETOMIDATE, METHOHEXITAL,
PROPANIDID, THIOPENTAL,
UND RO 5-4200)

Marietta Weiland

1978

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

KREISLAUFVERHALTEN UND MYOKARDFUNKTION UNTER DEM EINFLUSS
VERSCHIEDENER I.V. HYPNOTIKA (ETOMIDATE, METHOHEXITAL,
PROPANIDIO, THIOPENTAL UND RO 5-4200)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marietta Weiland

aus

München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1978



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methode	2
1. Pharmaka	2
2. Versuchspersonen	4
3. Dosierung und Applikationsfolge	4
4. Versuchsanordnung	6
5. Auswertung	7
6. Statistische Auswertung	9
III. Ergebnisse	9
1. Herzfrequenz	9
2. Blutdruck	16
3. Anspannzeit, Austreibungszeit und deren Quotient (PEP, LVET und PEP/LVET)	22
IV. Diskussion	28
1. Frequenzverhalten	28
2. Blutdruckverhalten	29
3. Myokardfunktion	31
4. Vergleich mit anderen Veröffentlichungen	34
5. Bestimmung von $dp/dt_{\max}$	36
6. Ergebnisse, ermittelt durch invasive Meßmethode	38
7. Myokardfunktion nach Althesin, Ketamin und der NLA	39
8. Aussagekraft der nichtinvasiven Meßmethode	41
V. Zusammenfassung	47
VI. Literaturverzeichnis	48

I. EINLEITUNG

Mit Etomidate wurden in den vergangenen Jahren ausgedehnte Untersuchungen, insbesondere im Hinblick auf das Kreislaufverhalten und die Myokardfunktion, durchgeführt.

Im Rahmen einer umfassenden klinischen Studie wurde Etomidate, ein Hypnotikum ohne analgetische Wirkung, in der Anaesthesieabteilung der chirurgischen Poliklinik der Universität München untersucht. Hierbei wurde Etomidate mit unterschiedlicher Prämedikation verwendet und in Vergleich zu den anderen Hypnotika Methohexital, Propanidid, Thiopental und RO 5-4200 gesetzt.

Im folgenden werden diese Arbeiten (2, 3, 8, 11, 14) zusammenfassend besprochen und auf ihre Aussagekraft in Vergleich zu anderen Veröffentlichungen gesetzt, die unter ähnlichen Bedingungen und mit gleicher Zielsetzung durchgeführt wurden. Besonderes Augenmerk galt hierbei der Einsatzfähigkeit nichtinvasiver Meßmethoden zur Prüfung des Herzkreislaufverhaltens unter verschiedenen Medikamenten.

II. Material und Methode (der fünf aufgeführten Untersuchungen)

1. Pharmaka

A. ETOMIDATE

Etomidate ist ein Äthyl-1-(methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxilat. Es ist ein Hypnotikum ohne analgetische Komponente mit einem Molekulargewicht von 244,28 und das Dextro-Isomer von R 7405-Hydrochlorid in Form der freien Base. Etomidate liegt als weißes bis gelbliches, kristallines oder amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 65-70° C vor. Zur Applikation wird Etomidate in einer wässrigen Lösung mit einem pH von ca. 3,5 gelöst. Im Organismus wird Etomidate zu Esterasen verseift.

B. METHOHEXITAL

Methohexital ist ein kurzwirkendes Oxybarbiturat, 1-methyl-5-allyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)-2-barbiturat. Es hat ein Molekulargewicht von 258,07 und einen pH von 7,4.

C. PROPANIDID

Bei Propanidid, einem Eugenolderivat, handelt es sich um ein Ultrakurz-narkotikum. Propanidid-3-Methoxy-4-(N,N-diäthyl-carboxylmethoxy)-phenyllessigsäure-propylester ist ein fast farbloses Öl, das zur Herstellung injizierbarer Lösungen den Lösungsvermittler Cremophor EL erfordert. Propanidid wird schnell hydrolysiert durch das Enzym Pseudocholinesterase.

D. THIOPENTAL

Thiopental ist ein 5-äthyl-5-(1-methyl-butyl)-2-thio-barbiturat. Sein Abbau erfolgt durch Desulfrierung und Seitenkettenoxydation.

E. RO 5-4200

Das Hypnotikum Flunitrazepam ist eine Entwicklung aus den Benzodiazepinen. Es besitzt sedative, hypnotische, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Es hat eine ähnliche molekulare Struktur wie Diazepam.

F. Halothan

Halothan ist ein halogenhaltiger Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von 50° C. Zum Erreichen des Toleranzstadiums werden 0,3 - 1,5 Vol% benötigt. Es handelt sich um ein 1,1,1-Trifluor-2-brom-2-chloräthan mit nur schwacher analgetischer Wirkung.

Halothan wurde nur in Kombination mit Methohexital gegeben.

Zur Prämedikation, bzw. als Analgetikum:

G. Thalamonal

Thalamonal ist ein Neuroleptikum, eine Kombination von Fentanyl und Dehydrobenzperidol, 1-[3-(4-Fluor-benzoyl)-propyl]-4-(2-oxo-1-benzimidazolimyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin(Butyrophenonderivat).

H. Fentanyl

Fentanyl, 1-N-2-Phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin, ist ein kurzwirkendes starkes Analgetikum, das das Atemzentrum lähmt.

I. Diazepam

Das Benzodiazepinderivat, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on wird zur Narkoseprämedikation verwendet. Sein Angriffspunkt liegt im ZNS im limbischen System.

J. Atropin

2. Versuchspersonen

Es handelte sich in allen 5 Untersuchungen um gesunde, männliche Probanden im Alter von 21-35 Jahren.

3. Dosierung und Applikationsfolge

- | | | |
|----|----------------------------|--------------------------------|
| a) | 1. Etomidate 0.15 mg/kg KG | Injektionszeit 10 Sekunden |
| | 2. Etomidate 0.15 mg/kg KG | Injektionszeit 60 Sekunden |
| | 3. Etomidate 0.15 mg/kg KG | Injektionszeit 60 Sekunden |
| | | mit Diazepam als Prämedikation |
| | | (0.1 mg/kg KG) 5 Minuten vor |
| | | Injektionsbeginn |

4. Etomidate 0.30 mg/kg KG Injektionszeit 60 Sekunden
5. Etomidate 0.15 mg/kg KG 2 mal, wobei die 2. Injektion
3 Minuten nach dem Ende der
1. Injektion erfolgte; Injektions-
zeit jeweils 60 Sekunden. (14)
- b) 1. Etomidate je 0.30 mg/kg KG in den Minuten 0, + 5 und + 12
Injektionszeit 60 Sekunden.
2. Etomidate je 0.30 mg/kg KG 3 mal in den Minuten 0, +5 und +12,
Injektionszeit 60 Sekunden.
10 Minuten vor Narkosebeginn
Prämedikation Thalamonal
(0,1 ml/10 kg KG)
3. Etomidate je 0.30 mg/kg KG 3 mal in den Minuten 0, +5 und
+ 12, Injektionszeit 60 Sekunden.
10 Minuten vor Narkosebeginn
Diazepam (0,1 mg/kg KG) als
Prämedikation. (8)
- c) 1. Etomidate 0.30 mg/kg KG Injektionszeit 60 Sekunden.
2. Diazepam 1 mg/10kg KG, Etomidate 0,30 mg/kg KG, plus 0,15 mg
Fentanyl.
3. Diazepam 1mg/10kg KG, Etomidate 0,30 mg/kg KG, plus 0,1 mg
Fentanyl. 5 Minuten später:
Nachinjektion Etomidate
0,30 mg/kg KG. 7 Minuten später:
0,30 mg/kg KG Etomidate plus
Fentanyl 0,05 mg.
4. Diazepam 1 mg/10kg/KG, Methohexital 1,5 mg/kg KG, nach 1 Minute:
Halothane 1 Vol% plus N₂O/O₂ (4/2)
für 20 Minuten.
Injektionszeit jeweils 60 Sekunden.
(3)

- d) 1. Etomidate 0.15 mg/kg KG
2. Propanidid 5 mg/kg KG
3. Methohexital 1.5 mg/kg KG, Injektionszeit jeweils 60 Sekunden. (11)
- e) 1. Etomidate 0.3 mg/kg KG
2. Thiopental 5.0 mg/kg KG
3. RO 5-4200 0.03 mg/kg KG, Injektionszeit jeweils 60 Sekunden. (2)

Alle Probanden erhielten 15 Minuten vor der Injektion des jeweiligen Hypnotikums 0.5 mg Atropin i.v.

4. Versuchsanordnung

Alle Untersuchungen wurden im gleichen Raum, bei gleicher Tageszeit und gleicher Temperatur durchgeführt. Es galten die Bedingungen zur Bestimmung des Grundumsatzes, d.h. alle Probanden waren nüchtern, ausgeruht und bequem gelagert.

Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci gemessen. EKG, Karotispuls und Herzton wurden synchron mit einem 6-fach-Schreiber der Firma Hellige aufgezeichnet (Papiervorschub 100 mm/sec.). Der 0-Wert entspricht der Injektion des Hypnotikums. 15 Minuten vor dem 0-Wert wurden 0.5 mg Atropin gegeben. Gemessen wurde bis 60 Minuten nach Injektion des Hypnotikums.

Die Versuchspersonen nahmen freiwillig an den Untersuchungen teil und waren über den jeweiligen Versuchsablauf aufgeklärt.

5. Auswertung

Der Blutdruck wurde unblutig gemessen. Die Herzfrequenz wurde aus dem EKG abgelesen. Anspannzeit und Austreibungszeit wurden durch korrelative Betrachtung des EKG, des Herzschalls und der zentralen Arterienpulskurve (Karotispulskurve) bestimmt.

Betrachtet man den Graphen einer Messung (EKG, Herzschall, Karotispuls), so können folgende Phasen des Herzzyklus bestimmt werden: (Abb.1)

(1) Elektromechanische Gesamtsystole:

Von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des 2. Herztones.

(2) LVET = Austreibungszeit = Anstieg der Karotispulskurve bis zu ihrer Inzisur.

(3) PEP = Anspannzeit (left ventricular pre-ejection period)
= elektromechanische Gesamtsystole - Austreibungszeit ($QS_2 - LVET$)
≙ der Dauer der isovolumetrischen Kontraktion des Myokards.

Anspannzeit und Austreibungszeit sind abhängig von der Herzfrequenz. Zur Ausschaltung dieser Abhängigkeit wurden die Werte für Anspannzeit und Austreibungszeit in 3 Untersuchungen (14, 2, 8) einer Frequenzkorrektur unterworfen, nach der von Weissler erstellten Regressionsgleichung:

$$PEP = (-0,4 \times Hf) + 131 \text{ m sec.}$$

$$LVET = (-1,7 \times Hf) + 413 \text{ m sec.}$$

Die so errechneten Werte für PEP und LVET dienen als Normwerte. Differenzen zwischen den in den Versuchen ermittelten Werten für PEP und LVET und deren Normwerte im Sinne einer Verlängerung oder Verkürzung bedeuten eine Abweichung von der physiologischen Norm.

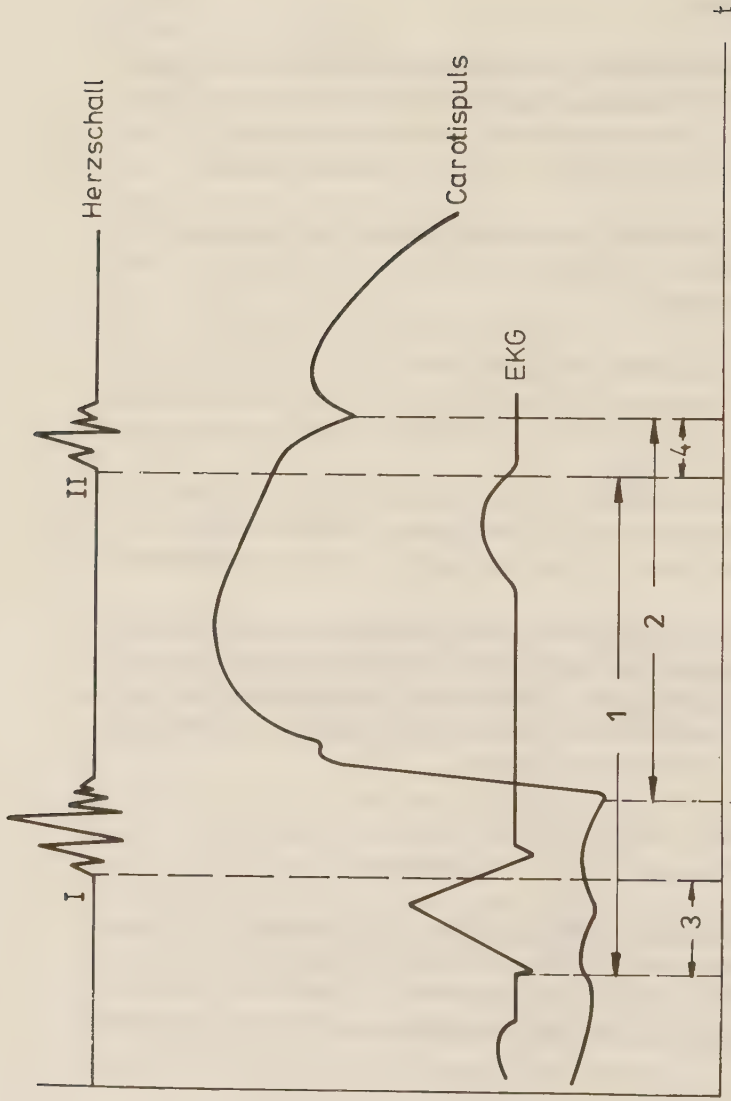


Abb. 1

I: 1. Herzton

II: 2. Herzton

1) elektromechanische Gesamtsystole

2) Austreibungsphase

3) Anspannzeit

4) zentrale Pulswellenlaufzeit

Eine Verlängerung von PEP sowie eine Verkürzung von LVET bedeuten im allgemeinen eine nachlassende Myokardkontraktilität. Der aus PEP und LVET zu ermittelnde Quotient $PEP/LVET$ ist frequenzunabhängig. Eine Zunahme dieses Quotienten bedeutet ebenfalls eine Myokardverschlechterung.

6. Statistische Auswertung

Aus den Ergebnissen der Auswertung wurden nach Studie und Serie getrennt die Mittelwerte berechnet. Die Standardabweichung der Mittelwerte und die Signifikanzen nach Student gegenüber dem Ruhemittelwert wurden auf einem Computer berechnet.

III. Ergebnisse

1. Herzfrequenz

A. ETOMIDATE

- a) Bei 10 sec. Injektion von 0.15 mg/kg KG ohne Prämedikation war eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute bis + 4. Minute.

Bei 60 sec. Injektion und gleicher Dosierung waren die Frequenzwerte bis zur + 2. Minute signifikant erhöht.

Bei gleicher Dosierung und gleicher Injektionsgeschwindigkeit mit Prämedikation von Diazepam waren die Werte nur in der 1. Minute signifikant erhöht.

Bei 60 sec. Injektion und doppelter Dosis waren Frequenzwerte von der 0. bis 3. Minute und in der + 5. Minute signifikant.

Bei 2-maliger Injektion von 0.15 mg/kg KG in 60 sec. (0. und 4. Minute) waren signifikante Werte von der 0. bis + 10. Minute zu verzeichnen. (14)

- b) Bei 3-maliger Injektion von 0.30 mg/kg KG in der 0., + 5. und + 12. Minute (Injektionsdauer jeweils 60 sec.) waren die Frequenzwerte in der + 2. und +3. Minute und in der + 7. bis + 11. Minute und der + 14. bis + 20. Minute signifikant erhöht.

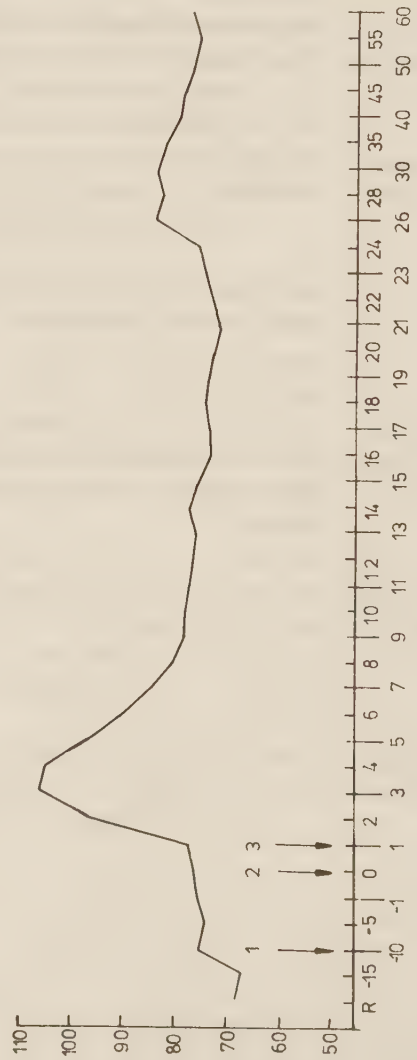
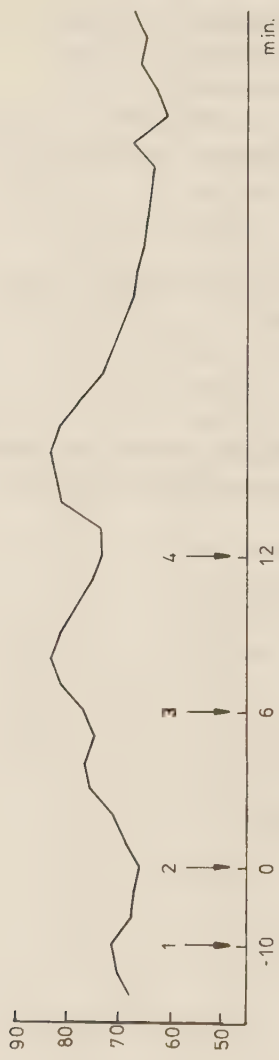
Bei gleicher Dosierung, gleichem Injektionsschema und vorheriger Prämedikation mit Thalamonal war zwischen der + 2. und + 19. Minute ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen, wobei das jeweilige Maximum in der 3. Minute nach jeder Injektion lag.

Bei vorheriger Prämedikation mit Diazepam war ebenfalls von der + 2. bis + 20. Minute eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz festzustellen. (8)

c) Bei 0.30 mg/kg KG Dosierung, Injektionszeit 60 sec., war die Frequenz in der + 2. und + 3. Minute signifikant erhöht. Bei Prämedikation mit Diazepam und gleichzeitiger Gabe von 0.30 mg/kg KG Etomidate + 0.15 mg Fentanyl war eine signifikante Erhöhung von der + 2. bis + 6. Minute festzustellen. Bei Prämedikation mit Diazepam 1 mg /10 kg KG i.v.; Etomidate 0.30 mg/kg KG + Fentanyl 0.1 mg i.v.; Nachinjektion Etomidate 0.30 mg/kg in der + 5. Minute; Etomidate 0.30 mg/kg KG + Fentanyl 0.05 mg i.v. in der + 12. Minute (Injektionszeit jeweils 60 sec.) war eine signifikante Erhöhung der Frequenz in der + 6. bis + 9. und + 13. bis + 18. Minute festzustellen. (3) (Abb.2)

d) Bei Injektion von 0.15 mg/kg KG in 60 Sekunden waren keine Signifikanzen zu verzeichnen. (11) (Abb.3)

e) Bei 60 sec. Injektion von 0.30 mg/kg KG waren die Herzfrequenzwerte in der + 1. bis + 3. Minute signifikant erhöht. (2) (Abb.4)



Injektionszeit je 1 min.

Abb. 2 Herzfrequenz: Mittelwerte (Etomidate, Methohexital u. Halothane)

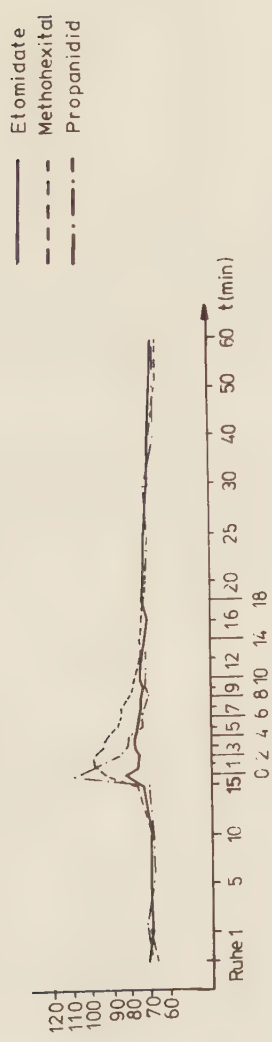
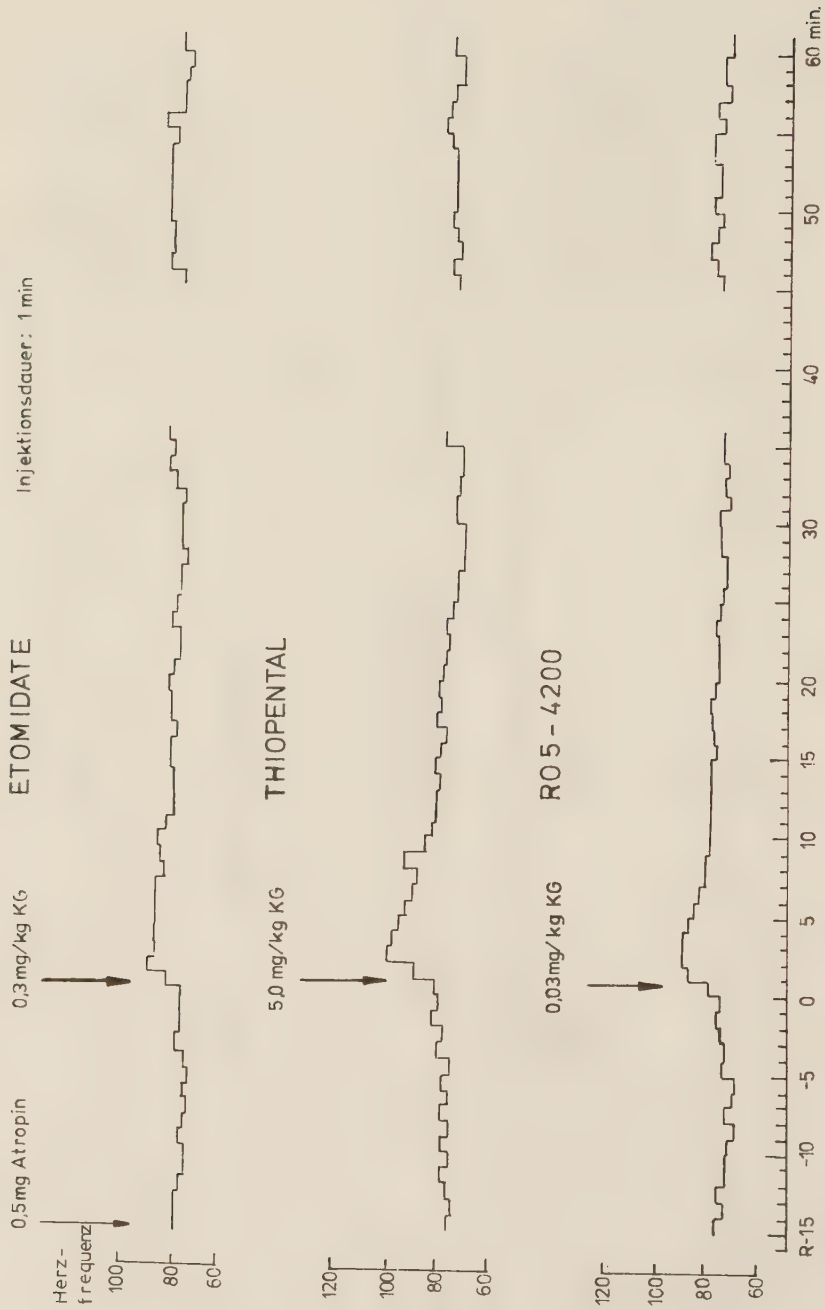


Abb. 3 Herzfrequenz Mittelwerte



B. Methohexital

- a) Bei Prämedikation mit Diazepam 1 mg/10 kg KG und Gabe von 1,5 mg/kg KG Methohexital (60 sec. Injektion) und nach einer Minute Halothane 1 Vol.% + N₂O/O₂ (4:2) über 20 Minuten war von der + 1. bis + 6. Minute eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz festzustellen. Dann wurde die Halothanedosis individuell reguliert. (3)

(Abb.2)

- b) Bei Gabe von 1,5 mg/kg KG Methohexital in 60 Sekunden war von der + 1. bis + 4. Minute eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz festzustellen. (11)

(Abb.3)

C. Propanidid

Bei Gabe von 5 mg/kg KG Propanidid in 60 Sekunden waren bis zur + 3. Minute hochsignifikante Herzfrequenzwerte festzustellen. (11)

(Abb.3)

D. Thiopental

Nach Gabe von 5 mg/kg KG in 60 Sekunden waren von der + 2. bis + 15. Minute signifikante Werte zu verzeichnen. (2)

(Abb.4)

E. RD 5-4200

Bei Injektion von 0,03 mg/kg KG RD 5-4200 in 60 Sekunden war von der + 1. bis + 10. und in der +12. bis +13. Minute die Frequenz signifikant erhöht. (2)

(Abb.4)

2. Blutdruck

A. Etomidate

- a) Bei Injektion von 0.15 mg/kg KG waren systolisch keine signifikanten Blutdruckwerte und diastolisch nur zwischen + 2. und + 4. Minute geringe Signifikanzen zu verzeichnen. Bei 60 sec. Injektion und gleicher Dosierung waren sowohl mit Prämedikation als auch ohne keine signifikanten Änderungen des Blutdrucks zu verzeichnen. Systolisch war bei der Injektion von 0.30 mg/kg KG in der + 2. und + 3. Minute ein signifikanter Abfall des Blutdrucks zu erkennen, diastolisch keine signifikanten Änderungen. Auch bei 2-maliger Injektion von 0.15 mg/kg KG wurden keine Blutdrucksignifikanzen registriert. (14)
- b) Bei 3-maliger Injektion von 0.30 mg/kg KG waren systolisch keine Signifikanzen zu erkennen; diastolisch nur in der + 1. Minute gering signifikante Abnahme. Mit Thalamonalprämedikation und 3-maliger Injektion von 0.30 mg/kg KG nahm der systolische Blutdruck jeweils nach der 1. und 2. Nachinjektion (+ 6. und + 7. Minute; + 13. Minute) ab. Diastolisch war lediglich in der + 6. Minute ein gering signifikanter Abfall. Auch bei 3-maliger Injektion der gleichen Dosis mit Diazepam als Prämedikation kam es nur systolisch in der + 1., +2., +7. und + 10. Minute zu signifikanten Senkungen; diastolisch keine Signifikanzen. (8)
- c) Bei der Dosierung 0.30 mg/kg KG war weder der systolische noch der diastolische Blutdruck signifikant verändert. Nach Prämedikation mit Diazepam und gleichzeitiger Gabe von 0.30 mg/kg KG Etomidate und Fentanyl (0.15 mg) kam es zu keinen signifikanten Blutdruckveränderungen. In der Serie mit Prämedikation

Diazepam und 3-maliger Injektion von 0.30 mg/kg KG Etomidate, bei der 1. und 3. Injektion jeweils in Kombination mit Fentanyl kam es nur zwischen der + 12 und + 14. Minute zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks; diastolisch keine Signifikanzen. (3)

(Abb.5)

- d) Bei Injektion von 0.30 mg/kg KG Etomidate wurden keine Blutdrucksignifikanzen registriert. (11)

(Abb.6)

- e) Nach Injektion von 0.30 mg/kg KG Etomidate kam es sowohl systolisch als auch diastolisch bei Injektionsbeginn zu einer signifikanten Blutdruckerhöhung (wahrscheinlich psychisch bedingt). (2)

(Abb.7)

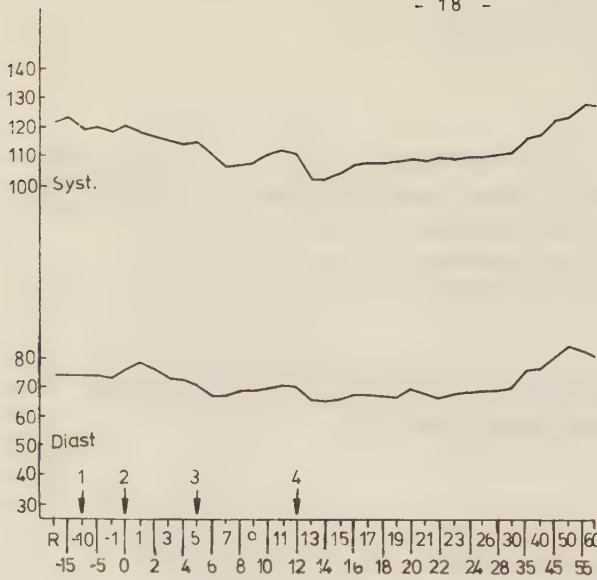
B. Methohexital

- a) Unter Gabe von 1.5 mg/kg KG Methohexital und Prämedikation mit Diazepam kam es systolisch zu einem nichtsignifikanten Anstieg des Blutdrucks und dann unter Halothan zu einer signifikanten Abnahme; diastolisch unter Methohexital nicht-signifikanter Abstieg und unter Halothan dann signifikanter Abfall. (3)

(Abb.5)

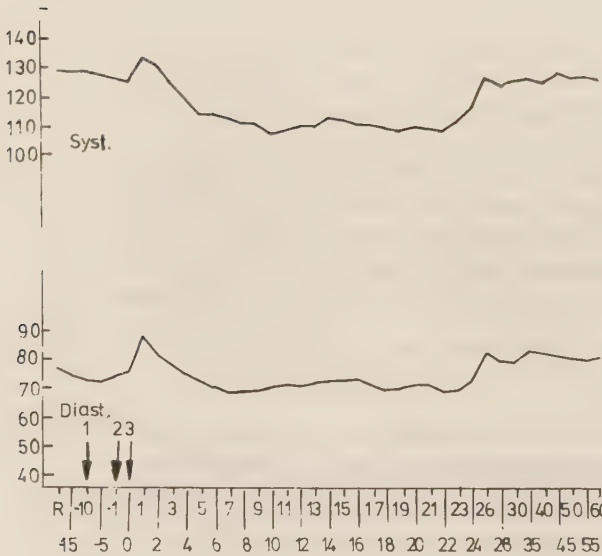
- b) Systolisch und diastolisch waren nach 1.5 mg/kg KG Methohexital zwar keine Signifikanzen des Blutdrucks zu verzeichnen; der Blutdruckabfall war jedoch ausgeprägter als bei Etomidate. (11)

(Abb.6)



- 1: Diazepam 1mg/10kg KG i
- 2: Etomidate 0,30mg/kg KG +Fentanyl 0,1mg
- 3: Etomidate 0,30mg/kg KG
- 4: Etomidate 0,30mg/kg KG +Fentanyl 0,05 mg

Injektionszeit je 1 min



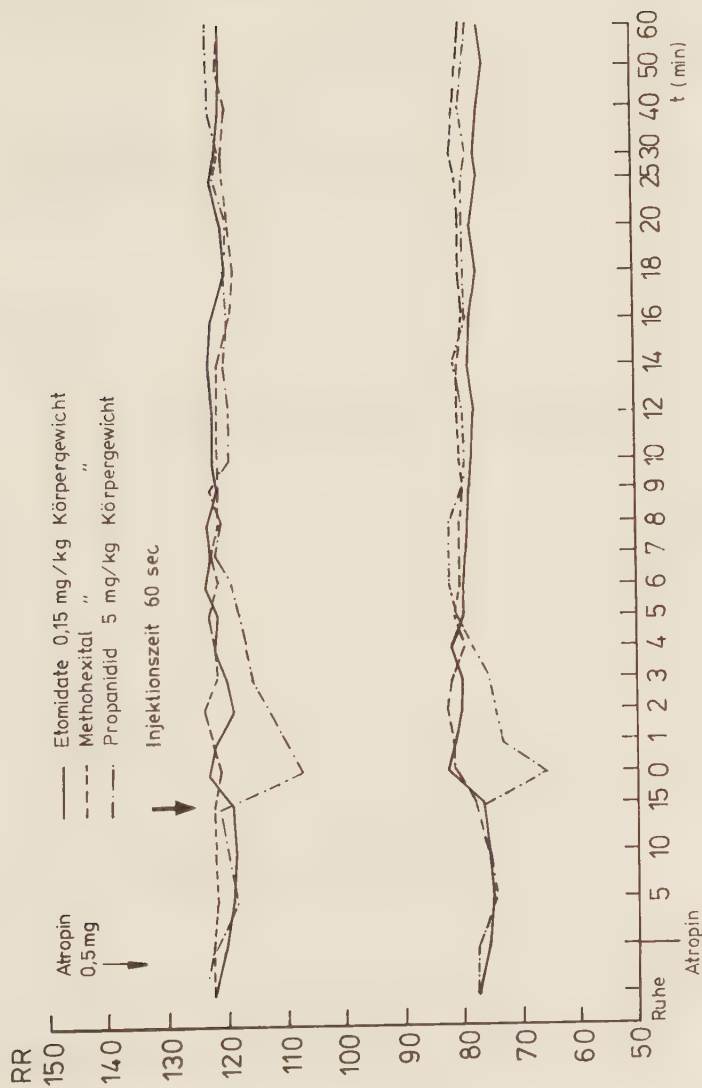
- 1: Diazepam 1mg/10kg KG
- 2: Methohexital 1,5mg/kg KG iv
- 3: Halothane 1 Vol % +N₂O/ O₂ (4/2) für 20 min

Injektionszeit je 1 min

Abb. 5

Blutdruck Mittelwerte (Etomidate, Methohexital u. Halothane)

Abb. 6 Blutdruck Mittelwerte



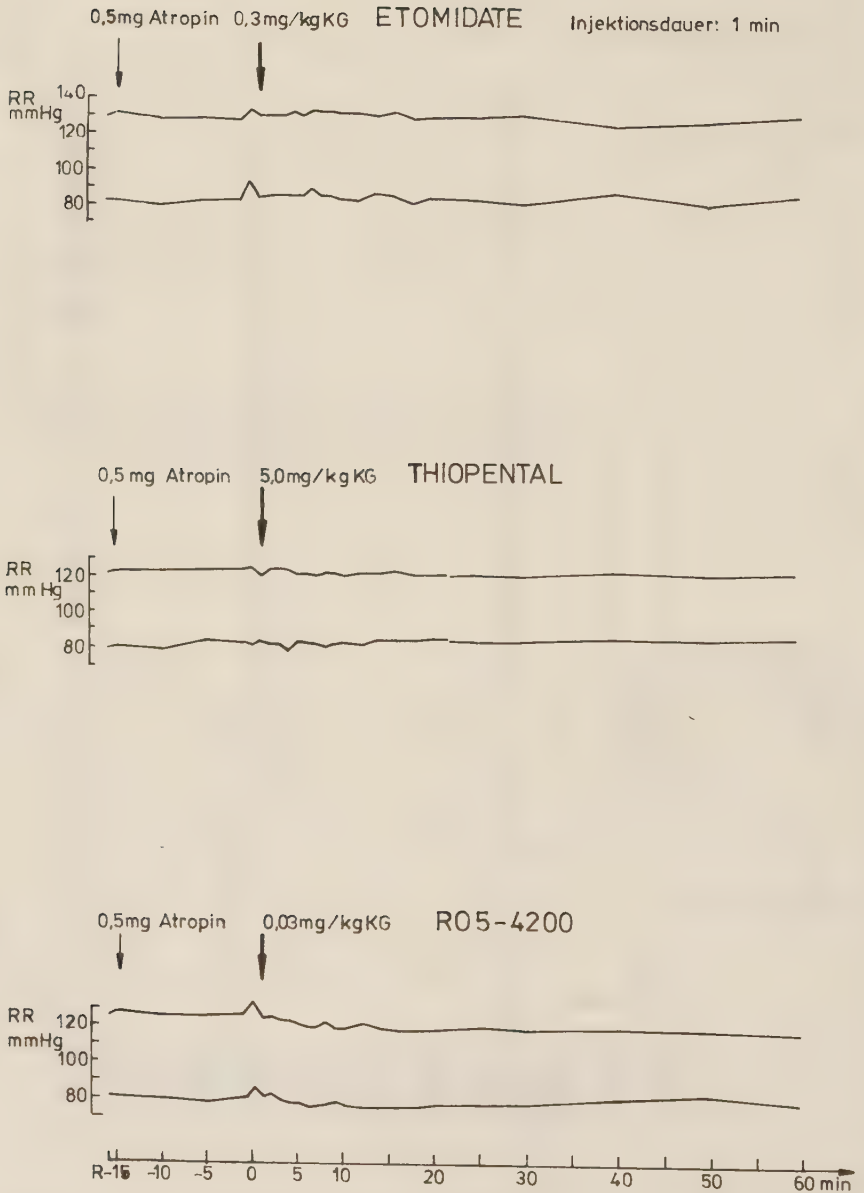


Abb. 7 Blutdruck Mittelwerte

C. Propanidid

Nach 5 mg/kg KG Propanidid kam es sowohl systolisch als auch diastolisch in der + 1. Minute zu einem signifikanten Abfall des Blutdrucks. (11)
(Abb.6)

D. Thiopental

Bei Gabe von 5 mg/kg KG Thiopental kam es zu keinen signifikanten Blutdruckveränderungen. (2)
(Abb.7)

E. RO 5-4200

Während der Injektion von 0,03 mg/kg KG RO 5-4200 kam es systolisch und diastolisch zu einer psychisch bedingten Blutdruckerhöhung. Systolisch war der Blutdruck dann zwischen der + 6. und + 30. Minute signifikant erniedrigt; diastolisch nicht signifikant. (2)
(Abb.7)

3. Anspannzeit, Austreibungszeit und deren Quotient (PEP, LVET und PEP/LVET)

A. Etomidate

a) Bei 10 sec. Injektion von 0.15 mg/kg KG Etomidate blieben die Werte für die Anspannzeit weitgehend konstant, die Austreibungszeit war dagegen bis zur + 4. Minute leicht erhöht. Sowohl bei der 60 sec. Injektion von 0.15 mg/kg KG als auch bei der doppelten Dosis mit und ohne Prämedikation blieben Anspannzeit und Austreibungszeit unverändert.

Bei 2-maliger Injektion von 0.15 mg/kg KG kam es in der + 4. Minute zu einem signifikanten Anstieg der Austreibungszeit; die Anspannzeit wies keine Signifikanzen auf. Der Quotient wurde nicht bestimmt. (14)

b) In der Serie mit 3-maliger Injektion von 0.30 mg/kg KG war nur die Austreibungszeit in der + 7. Minute verlängert; die Anspannzeit blieb unverändert.

Bei gleichem Injektionsschema und Prämedikation mit Thalamonal war die Austreibungszeit in der + 5. bis + 8. Minute und in der + 13. bis + 20. Minute signifikant erhöht; die Anspannzeit wies keine Signifikanzen auf.

Bei 3-maliger Injektion mit Prämedikation Diazepam waren die Werte der Austreibungszeit in der + 2., + 6., + 7. und + 14. Minute signifikant erhöht; die Anspannzeit blieb unverändert.

Der Quotient wurde nicht bestimmt. (8)

c) Nach Gabe von 0.30 mg/kg KG Etomidate waren weder die Austreibungszeit noch die Anspannzeit signifikant verändert; ihr Quotient war in der 1. Minute nach der Injektion erniedrigt.

In der Serie mit Prämedikation Diazepam und 0.30 mg/kg KG Etomidate + Fentanyl war lediglich die Austreibungszeit von der + 2. bis + 4. Minute leicht signifikant verkürzt. In der 1. Minute nach Injektion war eine Senkung des Quotienten zu verzeichnen.

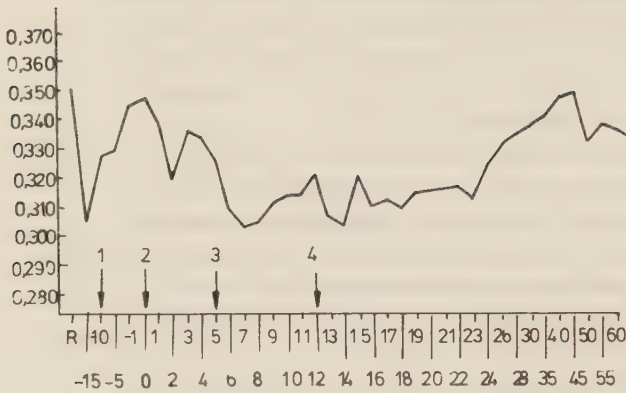
In der Serie Etomidate + Fentanyl + Nachinjektion kam es nur in der + 8. Minute zu einer signifikanten Abnahme der Anspannzeit. Der Quotient aus Anspannzeit und Austreibungszeit war nach jeder Injektion verkürzt. (3)
(Abb.8)

- d) Bei der Injektion von 0.30 mg/kg KG Etomidate kam es zu einer nichtsignifikanten Erhöhung der Anspannzeit; die Austreibungszeit blieb unverändert; der Quotient wurde nicht bestimmt. (2)
(Abb.9)

- e) Nach Injektion von 0.15 mg/kg KG Etomidate kam es zu einem Anstieg der Anspannzeit, die dann wieder bis zur 3. Minute abfiel; die Austreibungszeit war zunächst verkürzt, aber verlängerte sich dann bis zur 3. Minute; der Quotient war tendenziell verkleinert, blieb aber im Normbereich. (11)
(Abb.10)

8. Methohexital

- a) Die Anspannzeit war unter Methohexital alleine nicht verändert, stieg dann unter Halotharenichtsignifikant an. Die Austreibungszeit war von der + 1. bis + 5. Minute signifikant verkürzt. Der Quotient stieg bereits unter Injektion von Methohexital signifikant an. (3)
(Abb.8)



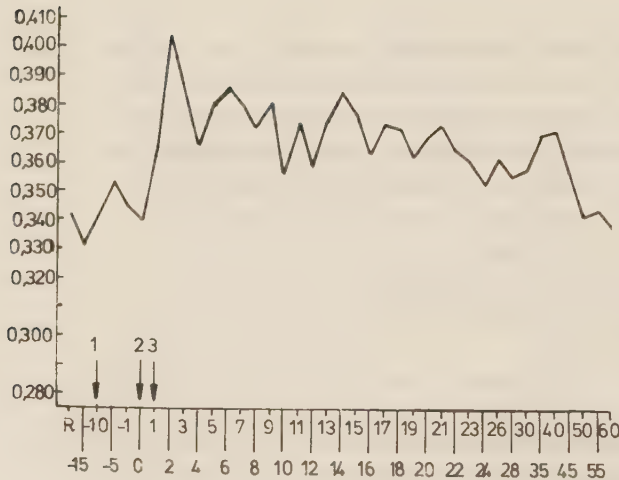
1: Diazepam 1mg/10kgKG iv.

2: Etomidate 0,30mg/kgKG
+Fentanyl 0,1mg

3: Etomidate 0,30mg/kgKG

4: Etomidate 0,30mg/kgKG
+Fentanyl 0,05mg

Injektionszeit je 1min



1: Diazepam 1mg/10kgKG iv.

2: Methohexital 1,5mg/kgKG iv.

3: Halothane 1 Vol %

+ N₂O / O₂ (4/2)

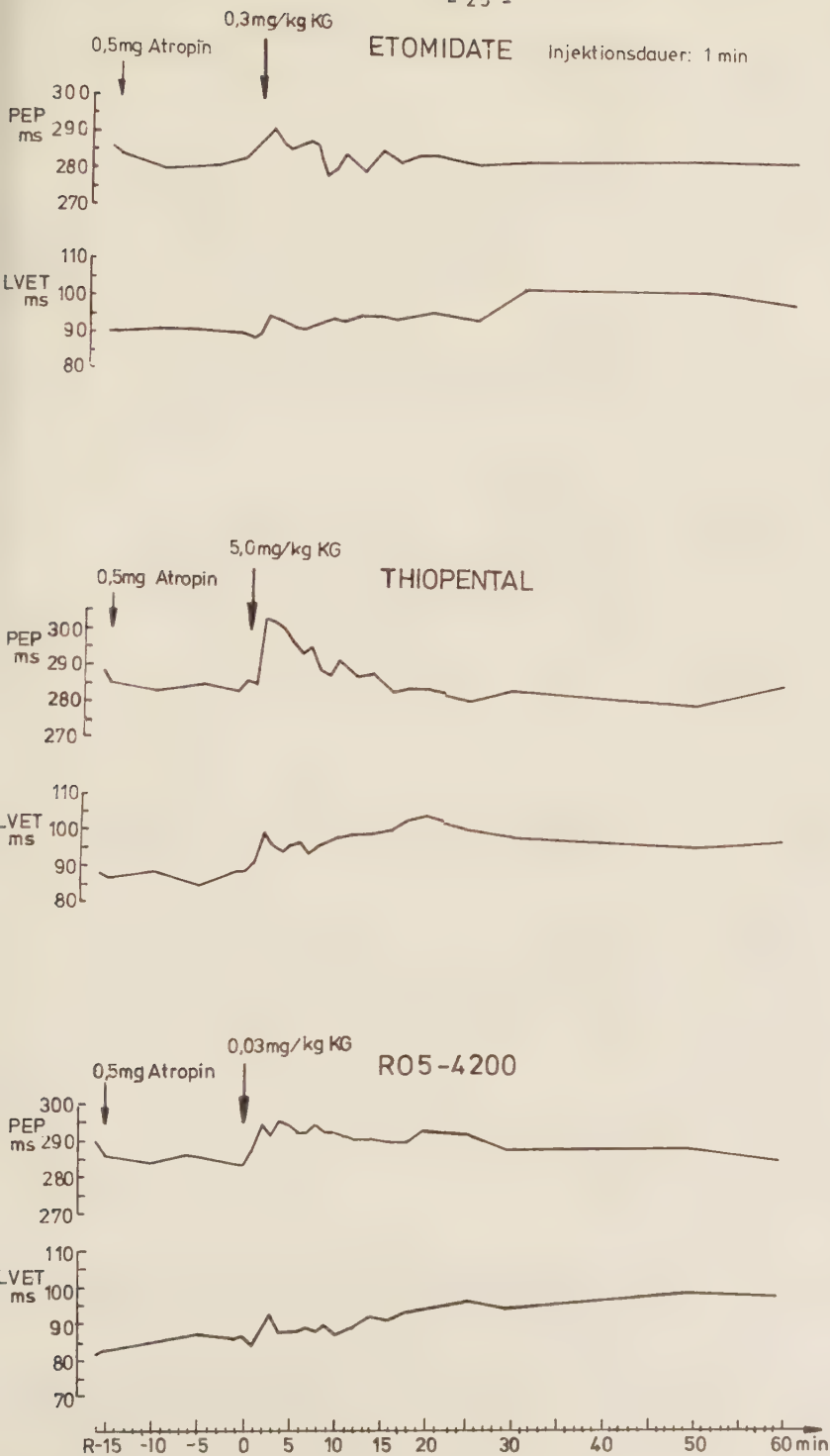
für 20 min.

Injektionszeit je 1min.

Abb. 8

Quotient PEP / LVET

Mittelwerte (Etomidate, Methonhexital u. Halothane)



PEP, LVET Mittelwerte

Abb. 9

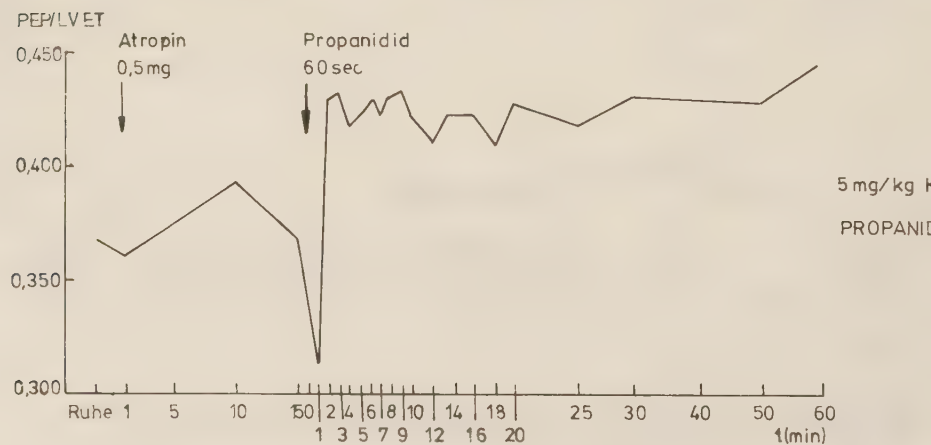
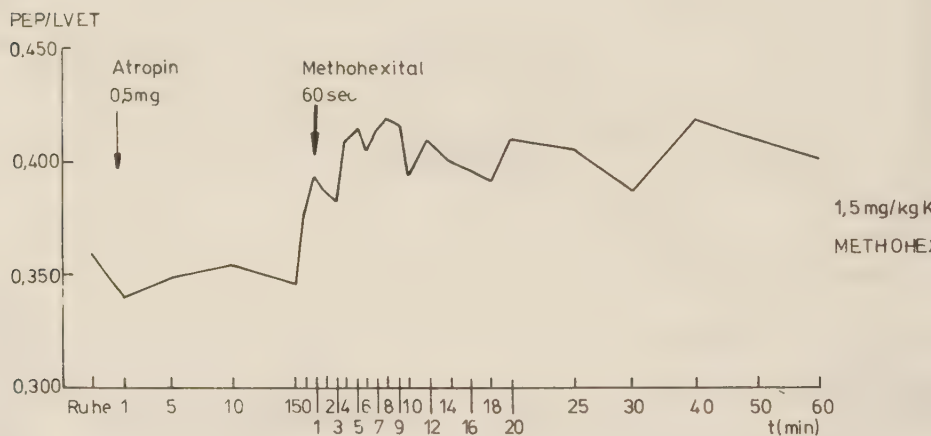
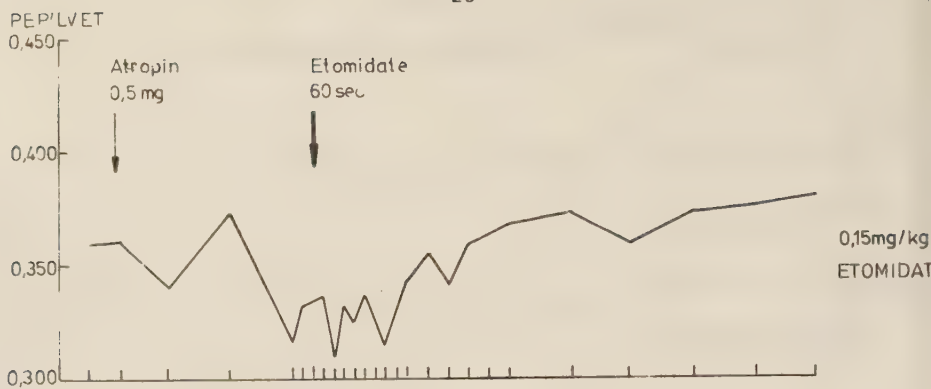


Abb. 10 Quotient PEP/LVET: Mittelwerte bei Etomidate, Methohexital, Propanidid

- b) Die Anspannzeit war in der + 40. und + 50. Minute signifikant erhöht. Die Austreibungszeit war bis zur +7. Minute signifikant verkürzt. Der Quotient war von der 1. bis zur 40. Minute deutlich erhöht. (11)
(Abb.10)

C. Propanidid

Nach Injektion von Propanidid kam es zu einem signifikanten Abfall der Anspannzeit, der bis zur 2. Minute anhielt und dann erhöht war. Die Austreibungszeit war bis zur 2. Minute signifikant verkürzt. Der Quotient fiel während der Injektion signifikant ab, war aber nach der 1. Minute ausgeglichen. Dann erhöhte er sich signifikant. (11)
(Abb.10)

D. Thiopental

Die Anspannzeit war in der + 2., + 3. und von der 10. bis 60. Minute mit Ausnahme der 50. Minute signifikant erhöht. Auch die Austreibungszeit war signifikant verlängert (+ 2. und + 3. Minute). Der Quotient wurde nicht bestimmt. (2)
(Abb.9)

E. RO 5-4200

Anspannzeit und Austreibungszeit waren nach Injektion von RO 5-4200 nicht signifikant verlängert. Der Quotient wurde nicht bestimmt. (2) (Abb.9)

IV. Diskussion

1. Frequenzverhalten

Die ausgeprägteste Kreislaufwirkung von Etomidate zeigt sich in Form einer Frequenzerhöhung. Diese war bei allen Untersuchungen nachweisbar, am stärksten bei einer Dosierung von 0.30 mg/kg KG (14, 3, 2), bei 2-maliger Injektion von 0.15 mg/kg KG und bei Schußinjektion (14). Weniger ausgeprägt ist die Frequenzerhöhung nach 0.15 mg/kg KG bei 60 sec. Injektion (14, 11); am geringsten mit einer Dosierung von 0.15 mg/kg KG und Prämedikation mit Diazepam (14).

Auch bei 2-maliger Nachinjektion von 0.30 mg/kg KG ist unmittelbar jeweils nach der Injektion eine Frequenzerhöhung zu verzeichnen, unabhängig davon ob mit oder ohne Prämedikation (8). Die Frequenzerhöhung erfolgt auch bei Gabe von Etomidate in Kombination mit einem Analgetikum (3).

Etomidate verursacht eine kurzzeitige Frequenzerhöhung, die schnell reversibel ist. Die geringste Frequenzerhöhung wird erreicht nach geringer Dosierung mit Prämedikation und 60 sec. Injektionszeit.

Methohexital verursacht eine ausgeprägte Frequenzerhöhung. Sie ist in Kombination mit Halothane bis zu 6 Minuten nach Injektion stärker (14) und bei Verabreichung von Methohexital alleine kurzzeitiger (3 Minuten) (11).

Propanidid verursacht eine starke, 3 Minuten dauernde Frequenz-erhöhung (11). Bei Thiopental dauert diese sogar noch länger an. Ebenso verhält sich RO 5-4200 (2).

Eine Frequenzerhöhung ist selbst bei Verabreichung von Etomidate in höherer Dosierung, mit Nachinjektionen und in Kombination mit einem Analgetikum weniger ausgeprägt und kurzdauernder als bei vergleichbaren Hypnotika (auch in Form der Kombinationsnarkose zur Narkoseunterhaltung).

2. Blutdruckverhalten

Für Etomidate ergibt sich ein noch günstigeres Bild bezüglich des Blutdruckverhaltens. Nur bei Schußinjektion kam es diastolisch und systolisch zu kurzzeitigen signifikanten Abnahmen; nach 0,30 mg/kg KG und 1-minütiger Injektion systolisch kurzdauernde Erniedrigung (14). Auch bei 2-maliger Nachinjektion von 0,30 mg/kg KG kam es nur in der 1. Minute zu einer Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks. Mit einer Prämedikation von Thalamonal und 2-maliger Nachinjektion war systolisch nur nach der 1. und 2. Nachinjektion eine Abnahme zu verzeichnen; diastolisch sogar nur nach der 1. Nachinjektion. Bei Prämedikation mit Diazepam und 2-maliger Nachinjektion blieb der diastolische Blutdruck unverändert; nur systolisch nach der 1. und 2. Injektion Abnahme (8).

Bei Prämedikation mit Diazepam und Kombination mit Fentanyl kam es zu keinen Veränderungen der Blutdruckwerte; bei 2-maliger Nachinjektion in Kombination mit Fentanyl nur bei der 1. Nachinjektion systolisch kurzzeitige signifikante Senkung. Der klinisch wichtige diastolische Blutdruck blieb dagegen unverändert (3).

Auch in einer weiteren Untersuchung mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg KG war keine Blutdruckerniedrigung festzustellen (11). In einem Fall kam es während der Injektion zu einer psychisch bedingten Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (2).

Bei Gabe von 1,5 mg/kg KG Methohexital änderte sich der systolische Blutdruck nicht signifikant; bei zusätzlicher Gabe von Halothane dann signifikanter Abfall. Diastolisch hingegen stieg der Blutdruck nicht signifikant an, um dann unter Halothane signifikant abzufallen (3).

In einer weiteren Untersuchung mit 1,5 mg/kg KG Methohexital war systolisch und diastolisch ein nicht signifikanter, aber doch stärkerer Abfall des Blutdrucks als bei der korrespondierenden Dosis von Etomidate zu verzeichnen (11).

Bei Propanidid hingegen war der Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks ausgeprägt und signifikant (11).

Bei Thiopental wurden keine Signifikanzen des Blutdrucks festgestellt. Bei RO 5-4200 war während der Injektion wieder ein psychisch bedingter Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen. Der systolische Blutdruck sank dann signifikant ab und blieb 30 Minuten erniedrigt; diastolisch keine Signifikanzen (2).

Nach Etomidate, in jeder der untersuchten Darreichungsformen, ergibt sich keine einschneidende Veränderung des Blutdrucks. Es ist auch zur Narkoseunterhaltung (Kombination mit einem Analgetikum) bezüglich des Blutdruckverhaltens einer Methohexital-Halothane-Narkose überlegen. Methohexital alleine und Thiopental schneiden ebenfalls recht günstig ab. RO 5-4200 und Propanidid haben hingegen einen starken negativen Einfluß auf den Blutdruck.

3. Myokardfunktion

Beim Vergleich aller untersuchten Pharmaka in Bezug auf ihre myokardiale Wirkung, gemessen an Anspannzeit, Austreibungszeit und deren Quotienten, ergibt sich wiederum das günstigste Bild für Etomidate.

Lediglich bei Schußinjektion und bei 2-maliger Injektion von 0.15 mg/kg KG ist die Austreibungszeit signifikant verlängert. Die Anspannzeit blieb unverändert. Nach 0.15 mg/kg KG Etomidate mit und ohne Prämedikation sowie nach 0.30 mg/kg KG ergeben sich keine Signifikanzen für Anspannzeit und Austreibungszeit. Die vorgenannte Verlängerung der Austreibungszeit könnte eine nachlassende Kontraktilität im Weissler's Sinne andeuten (14, 34).

Bei Injektion von 0.30 mg/kg KG Etomidate war die Austreibungszeit lediglich in einer Untersuchung kurzzeitig erhöht; die Anspannzeit blieb unverändert (8). In zwei weiteren Untersuchungen waren bei gleicher Dosierung keine Veränderung der Anspannzeit und Austreibungszeit festzustellen (2, 3). In einer anderen Untersuchung bei Dosierung 0.15 mg/kg KG stieg die Anspannzeit zunächst an und fiel dann bis zur 3. Minute nach Injektion ab. Die Austreibungszeit war hier zunächst verkürzt und dann bis zur 3. Minute verlängert. Der Quotient aus Anspannzeit und Austreibungszeit nahm hier tendenziell ab (11). Auch in einer der obengenannten Untersuchungen kam es zu einer Senkung des Quotienten (3). Diese Senkung des Quotienten könnte sogar für eine Verbesserung der Myokardfunktion nach Etomidate sprechen.

Nach Thalamonal als Prämedikation und 3-maliger Gabe von 0.30 mg/kg KG Etomidate erhöhte sich die Austreibungszeit nach jeder Nachinjektion; die Anspannzeit wies keine signifikanten Alterationen auf.

In der gleichen Untersuchung, mit Diazepam als Prämedikation, war die Austreibungszeit jeweils nach Injektion von Etomidate signifikant verlängert; die Anspannzeit veränderte sich wiederum nicht signifikant (8). Ob diese Verlängerungen der Austreibungszeit allerdings eine Verschlechterung der Myokardfunktion im Sinne von Blumberger bedeuten, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da die Ausgangswerte der Austreibungszeit in dieser Untersuchung sehr hoch waren (4, 8).

Bei Prämedikation mit Diazepam und Etomidate in Kombination mit **fentanyl** war für die Anspannzeit keine Signifikanz festzustellen; die Austreibungszeit war über 2 Minuten signifikant verkürzt. Bei Etomidate + Fentanyl + Nachinjektion kam es lediglich nach der 1. Nachinjektion zu einem kurzzeitigen Abfall der Anspannzeit; die Austreibungszeit war hier unverändert. Der Quotient PEP/LVET war in diesen beiden Untersuchungen unmittelbar nach Injektion von Etomidate erniedrigt und spricht damit für eine Verbesserung der Myokardfunktion unter dessen Einfluß.

Die Anspannzeit blieb unter Methohexital alleine unverändert, bei zusätzlicher Gabe von Halothane erhöhte sie sich jedoch signifikant. Die Austreibungszeit war unter Methohexital bereits signifikant verkürzt und blieb auch unter Halothane weiterhin erniedrigt. Der Quotient PEP/LVET stieg ebenfalls unter Methohexital an und erniedrigte sich etwas unter Halothane (3).

Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in einer weiteren Untersuchung mit Methohexital. Die Anspannzeit war 40-50 Min. nach Gabe von 1.5 mg/kg KG Methohexital signifikant erhöht; die Austreibungszeit war bis 7 Minuten nach Injektion noch verlängert. Der Quotient blieb 40 Minuten signifikant verlängert. (11). Methohexital bewirkt demnach eine Verschlechterung der Myokardfunktion.

Auch nach Propanidid zeigt sich eine signifikante Erniedrigung der Anspannzeit; die Austreibungszeit ist bereits während der Injektion deutlich verkürzt. Der Quotient PEP/LVET fällt 1 Minute nach Injektion steil ab, ist dann ausgeglichen und erhöht sich dann deutlich bis zu 60 Minuten nach der Injektion. Hier kann das sog. Peitschenschlagphänomen beobachtet werden, das durch Kompensationsmechanismen am gesunden Herzen erklärt werden kann, die eine Myokarddepression nach Gabe von Propanidid zu verhindern suchen (7).

Nach Thiopental erhöht sich die Anspannzeit signifikant. Dies spricht für eine Myokarddepression. Eine Myokarddepression müßte eigentlich auch zu einer Verkürzung der Austreibungszeit führen. In dieser Untersuchung wurde eine Verlängerung festgestellt (2). Zu ähnlichen Ergebnissen kam List, der feststellte, daß bei jüngeren Patienten eine Kontraktilitätsminderung zunächst auch zu einer Verlängerung der Austreibungszeit führen kann (18). Dies wird auch in der Untersuchung durch Bartsch (2) bestätigt.

Unter Einfluß von RO 5-4200 war die Anspannzeit nicht signifikant verlängert; die Austreibungszeit veränderte sich nur unwesentlich (2).

Betrachtet man insgesamt diese Untersuchungsergebnisse, so kann Etomidate höchstens eine schwach negativ inotrope Wirkung zugesprochen werden. RO 5-4200 bewirkt eine nur geringe Beeinflussung des Myokards; dagegen ist die negativ inotrope Wirkung von Methohexital und Thiopental ausgeprägter und die von Propanidid am stärksten.

Diese Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß Etomidate als Herz- und Kreislauf schonendes Hypnotikum bezeichnet werden kann.

4. Vergleich mit anderen Veröffentlichungen

Die besprochenen Ergebnisse werden auch von anderen Autoren weitgehend bestätigt, die Untersuchungen an Herz-Kreislauf-gesunden Patienten mit der gleichen nicht invasiven Untersuchungsmethode durchgeführt haben.

Singbartl et al. (25, 26) fanden nach Gabe von Etomidate in einer Dosierung von 0.30 mg/kg KG in das steady state einer $N_2O:O_2$ -Halothan (1:1) Basisnarkose eine Tendenz in Richtung Kardiodepression (Abnahme des mittleren Maximalwertes von PEP/LVET um 9,2 % gegenüber Kontrollwerten); mittlere maximale Abnahme des Blutdruckes um 9 % und eine initiale Herzfrequenzabnahme mit unmittelbar folgendem Herzfrequenzanstieg um ca. 11 %.

Methohexital 1 mg/kg KG, gegeben in derselben Versuchsanordnung bewirkte eine Zunahme des frequenzkorrigierten Wertes der Anspannzeit um 7,1 % und des mittleren Maximalwertes des Quotienten PEP/LVET um 14,1 %. Der Blutdruck zeigte ein biphasisches Verhalten mit einer initialen Abnahme

um 8 %, gefolgt von einer Zunahme um 8 % bei gleichzeitiger Tachykardie von 20 %.

Am stärksten kardiodepressiv wirkte sich Propanidid 4 mg/kg KG (ebenfalls im steady state gegeben) aus. Die mittleren Maxima der frequenzkorrigierten Anspannzeit 8,6 % und der Austreibungszeit - 5 % sowie des Quotienten PEP/LVET 18,9 % wurden begleitet von einer mittleren maximalen Blutdruckabnahme von 25 % und einer Herzfrequenzzunahme von 25 %.

Ein unmittelbarer Vergleich dieser Untersuchungen von Singbartl mit den hier besprochenen ist nur eingeschränkt möglich, da Singbartls Untersuchungen in einer Basisnarkose durchgeführt wurden. Jedoch wurde auch hier festgestellt, daß Etomidate geringer kardiodepressiv als Methohexital und dieses wiederum weniger als Propanidid wirkt.

List et al. (18) fanden bei Gabe von Thiopental (2-5 mg/kg KG) ebenfalls eine deutliche Vergrößerung des Quotienten PEP/LVET und der Anspannzeit. Die Auswurfzeit wurde meist verkürzt, bei jüngeren Patienten auch verlängert.

Vontin et al. (33) verabreichten Thiopental (100-250 mg) mit einer Prämedikation von Thalamonal bei einer Halothane ITN und registrierten einen Frequenzanstieg von 38 %. Die Anspannzeit und der Quotient PEP/LVET wurden ebenfalls vergrößert.

Dannemann et al. (6) fanden bei Gabe von Methohexital in einer Basisnarkose eine Abnahme des systolischen Blutdrucks (8,7 %) und einen Anstieg der Herzfrequenz (7,7 %). Auch hier wird eine Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität aufgezeigt durch eine Verlängerung der Anspannzeit; die Austreibungszeit war nicht wesentlich verändert.

List et al. (20) konnten nach Gabe von 0.043 mg/kg KG RO 5-4200 eine geringe, aber signifikante Erhöhung der Anspannzeit, eine Verminderung der Austreibungszeit und eine signifikante Erhöhung des Quotienten PEP/LVET um 7 % im Mittel feststellen.

Vontin (33) fand für RO 5-4200 bei einer Dosierung von 0.5 - 2 mg eine geringe, aber signifikante Erhöhung des Quotienten PEP/LVET (14,8 %); die Anspannzeit war unverändert.

Im weiteren soll nun besprochen werden, ob sich die Ergebnisse, die mit nichtinvasiven Methoden gewonnen wurden, mit den Ergebnissen invasiver Methoden vergleichen lassen.

5. Bestimmung von dp/dt max (Abb.11)

Zur Bestimmung von dp/dt max ist im Gegensatz zu der bereits beschriebenen Meßmethode von Anspannzeit und Austreibungszeit das Legen eines Herzkatheters erforderlich. Es werden synchron ein EKG aufgenommen und der linke Ventrikeldruck mittels eines Spezialkatheters registriert, an dessen Spitze sich ein Manometer befindet, das in die linke Herzkammer vorgeschoben wird. Mittels eines Differenzierungskreises wird der linke Ventrikeldruck nach der Zeit differenziert (dp/dt) und aufgezeichnet, wobei das Maximum der Differenzierung zum Zeitpunkt des steilsten Druckanstiegs im Ventrikel (Wendepunkt) erreicht wird. dp/dt max ist abhängig von den Parametern "preload" (enddiastolischer Druck, Vorbelastung, Faserausgangsspannung), "afterload" (Nachbelastung, mittlerer Aorten- oder Pulmonalisdruk) und

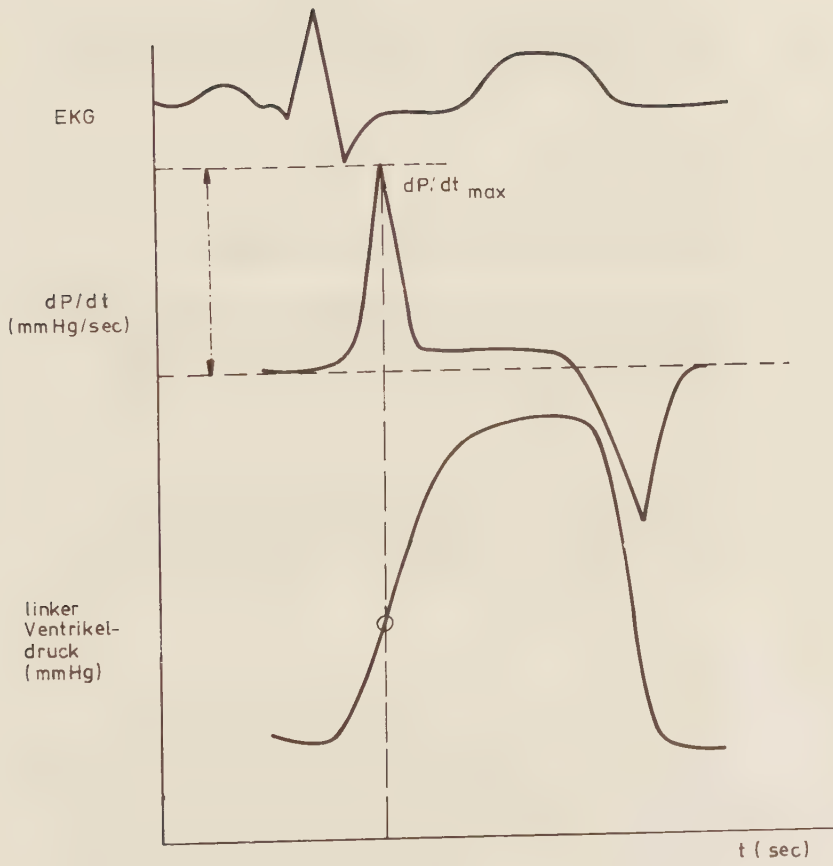


Abb. 11

Herzfrequenz. Soga und Beer (28) verwenden, um diese Abhängigkeit von anderen Parametern in ihren Untersuchungen auszu-schalten, den Kontraktilitätsindex $dp/dt \max / IP \text{ (sec.}^{-1}\text{)}$ nach Verragut und Krayenbühl ($IP = \text{instantaneous developed pressure} = \text{der im Augenblick der Registrierung von } dp/dt \max \text{ erreichte Ventrikeldruck}$). Eine Abnahme von $dp/dt \max$ oder des Kontraktilitätsindex bedeutet eine Abnahme der Myokard-kontraktilität.

6. Ergebnisse, ermittelt durch invasive Meßmethode

Die Ergebnisse der anfänglich besprochenen fünf Untersuchungen korrelieren auch gut mit denen, die durch Bestimmung der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) gewonnen wurden.

Kettler (15) fand bei Gabe von Etomidate (0.30 mg/kg KG + 0.12 mg/kg/min.) bei Herz-Kreislauf-gesunden Patienten eine geringe Zunahme der Herzfrequenz um maximal 9 %. $dp/dt \max$ blieb unverändert. Es erfolgte also keine Beeinträchtigung der myokardialen Inotropie.

Brückner et al. (5) ermittelten bei einer Dosierung von 0.30 mg/kg KG Etomidate bei Herz-Kreislauf-Gesunden eine maximale Abnahme der Herzfrequenz um 4,2 %, systolisch und diastolisch eine geringe Blutdruckabnahme (18 bzw. 10 mmHg). $dp/dt \max$ nahm um 9,4 % ab, bei gleichzeitiger Abnahme der Nachbe-lastung des linken Ventrikels und des peripheren Gefäß-widerstandes (17,3 %), sodaß hier nicht von einer Beeinträch-tigung der Inotropie gesprochen werden kann.

Bezüglich anderer Präparate bestätigen sich die Ergebnisse von Gabany₁ und Bartsch (11, 2).

Sonntag (31) stellte bei Gabe von 2 mg/kg KG + 0.7 mg/kg/min. Methohexital eine direkt negativ inotrope Wirkung dieses Barbiturats fest (Abnahme von dp/dt max um 12 %).

Soga und Beer (28) fanden bei 2 mg/kg KG Methohexital eine geringe, 2 Minuten anhaltende Kontraktilitätsdepression und eine deutliche Abnahme des Gefäßwiderstandes.

Sonntag (31) registrierte bei Gabe von Propanidid 7 mg/kg KG + 2 mg/kg/min. eine Abnahme von dp/dt max um 15 % bei gleichzeitigem Anstieg des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel, d.h. eine ausgeprägt negativ inotrope Wirkung.

Soga und Beer (28) bestätigen die ausgeprägt negativ inotrope Wirkung von Propanidid (7 mg/kg KG). Der Kontraktilitätsindex dp/dt max /IP blieb nach Gabe von Propanidid während der gesamten Meßperiode erniedrigt (max. 30 %).

Sonntag (29) fand nach Thiopentalgabe (4 mg/kg KG) eine Blutdruckabnahme, eine Herzfrequenzzunahme und eine Verringerung der myokardialen Inotropie, ersichtlich aus der Abnahme von dp/dt max um 13,9 %.

7. Myokardfunktion nach Althesin, Ketamin und der NLA

Nachfolgend wird noch kurz auf die Ergebnisse anderer Untersuchungen (invasiv und nichtinvasiv) mit diesen i.v. Anaesthetika eingegangen.

Althesin und Ketamin werden von den verschiedenen Autoren widersprüchlich bezüglich ihrer myokardialen Wirkung beurteilt.

Sonntag (31) fand nach Gabe von Althesin (0.9mg/kg KG) eine Zunahme von dp/dt max um 5 % , bei einem Abfall des linksventrikulären enddiastolischen Druckes, bei gleichzeitiger Herzfrequenzzunahme. Dies spricht gegen eine negativ inotrope Wirkung.

Patschke et al. (22) stellten dagegen bei gleicher Dosierung von Althesin in einer flachen Basisnarkose ($N_2O:O_2 = 2:1:0.3$ Vol.% Halothan, Prämedikation Thiopental) eine Abnahme von dp/dt max um 20 % fest, bei Zunahme der Herzfrequenz, Abnahme des enddiastolischen linksventrikulären Druckes und konstantem preload. Althesin bewirkte demnach einen mäßigen Inotropieverlust.

Aronski (1) kommt zum gleichen Resultat, nach Gabe von 0.6 mg/kg KG Althesin, indem er eine geringfügige Blutdruck- und Herzfrequenzänderung, eine Zunahme der Anspannzeit (19 %), eine Abnahme der Austreibungszeit (5 %) und eine Zunahme des Quotienten PEP/LVET (20 %), feststellt.

Bei Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) stellte Sonntag (31) eine Zunahme von dp/dt max in verschiedener Intensität (14 bzw. 8 %) fest, bei ebenfalls unterschiedlich starker Zunahme der Herzfrequenz des Aortendruckes und der Koronardurchblutung. Nach seiner Auffassung ist die Ursache in einer unterschiedlichen Ausgangslage und verschiedenem Ansprechen des parasympathischen Tonus zu suchen.

Singbartl (25, 26, 27) registrierte dagegen nach Ketamin 1 mg/kg KG (in Halothanbasis-Narkose) eine Abnahme der Herzfrequenz, eine Zunahme der Anspannzeit (3 %), des Quotienten PEP/LVET (6 %) und eine Abnahme der Austreibungszeit. Ketamin wirkt somit direkt gering kardiodepressiv.

Ketamin wurde in dieser Untersuchung in einer Halothanbasis-Narkose gegeben, da durch diese die zentrale und periphere Sympathikusaktivität gedämpft wird und die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark vermindert wird. Ohne Basisnarkose zeigt Ketamin ein biphasisches Verhalten. Nach einer initialen Zunahme der Anspannzeit und des Quotienten PEP/LVET kommt es zu einer Abnahme dieser Werte. Auch List (19) stellte in einer Dosierung von 3.0 mg/kg KG dieses biphasische Verhalten fest. Ketamin wirkt primär kurzzeitig kardiodepressiv; dann kommt es zu einer zentralbedingten stimulierenden Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem.

Sonntag (31) fand nach einer Gabe von 0.33 mg/kg KG Dehydrobenzperidol und 0.0067 mg/kg KG Fentanyl (komplette Neuroleptanalgesie) eine geringfügige Reduktion der Inotropie (Abnahme dp/dt max 5 %) bei gleichzeitigem Herzfrequenzanstieg.

8. Aussagekraft der nichtinvasiven Meßmethode

Eine Kontraktilitätsmessung des Myokards ist nur schwer durchführbar. Die genauesten Ergebnisse erhält man durch Untersuchungen mit Dehnungsmeßstreifen oder am isolierten Papillarmuskel. Diese Untersuchungsmethoden sind aber nur im Tierversuch oder bestenfalls in der Herzchirurgie anzuwenden.

Die nächstgenauere Methode ist die Bestimmung von dp/dt max mittels invasiver Technik. Zur Messung von dp/dt max müssen konstante Bedingungen gegenüber preload und afterload bestehen. Die hierfür notwendige Herzkatheterisierung birgt große Gefahren in sich:

1. Sondierung oder Perforation des Koronarsinus und dadurch gefährliche venöse Stauungen;
2. Reizbildungs- oder Reizleitungsstörungen bis zum totalen Block;
3. Exazerbationen rheumatischer Prozesse an Herzklappen;
4. Loslösung arteriosklerotischer Plaques;
5. Venenthrombosierung oder Thrombophlebitiden.

Aus diesen Gründen bietet sich die nichtinvasive Methode zur Kontraktilitätsmessung an.

Wie eingangs besprochen, spiegelt eine Zunahme der Anspannzeit und des Quotienten aus Anspannzeit und Austreibungszeit eine nachlassende myokardiale Kontraktilität wider. Die Austreibungszeit ist weniger aussagekräftig; sie kann sowohl verlängert als auch verkürzt sein, je nachdem wie groß die Abnahme des Schlagvolumens, bedingt durch die medikamentenbewirkte Myokarddepression, ist (13).

Da Anspannzeit und Austreibungszeit herzfrequenzabhängig sind, sollten sie nach der von Weissler erstellten Regressionsgleichung frequenzkorrigiert werden.

Nach Knapp (16) bedeutet eine Zunahme des Quotienten aus Anspannzeit und Austreibungszeit eine Abnahme von $dp/dt \max$. Diese Aussage von Knapp wird durch die oben besprochenen Untersuchungsergebnisse mit nichtinvasiven Methoden an gesunden Probanden (2, 3, 8, 11, 14) und Herz-Kreislauf-gesunden Patienten und mit invasiven Methoden an vergleichbarem Patientengut weitgehend bestätigt.

Wo durch den Einfluß eines Anaesthetikums eine Zunahme der Anspannzeit und des Quotienten aus Anspannzeit und Austreibungszeit gefunden wurde (2, 3, 8, 11, 14), konnte in vergleichbaren Untersuchungen an Herz-Kreislauf-gesunden Patienten eine Abnahme von $dp/dt \max$ festgestellt werden (5, 15, 28, 29, 31). Dies geht synchron mit den negativ inotropen Werten, die andere Autoren mittels nichtinvasiver Technik ermittelt haben (18, 20, 25, 26, 33). (Abb.12; Tab.)

Bei der Untersuchung eines Medikaments auf seine Herz-Kreislauf-Wirkung gilt es genau abzuwägen, welche Methode hierfür eingesetzt werden kann. Die Methodik, die die genauesten Ergebnisse erwarten läßt, wäre sicher die wünschenswerteste, kann aber, wie aus dem vorhergehenden ersichtlich ist, aus ethischen Gründen sicher nicht bedenkenlos angewandt werden. Der Entschluß, sich weitgehend auf nichtinvasive Methoden zu beschränken, wird durch die zunehmend gewonnene Sicherheit über die Aussagekraft der Ergebnisse mit nichtinvasiven Methoden wesentlich erleichtert.

Man kann demnach postulieren:

Zur ersten klinischen Prüfung eines Anaesthetikums an gesunden Probanden besitzt die nichtinvasive Technik der Bestimmung myokardialer Inotropie qualitativ eine ausreichende Aussagekraft.

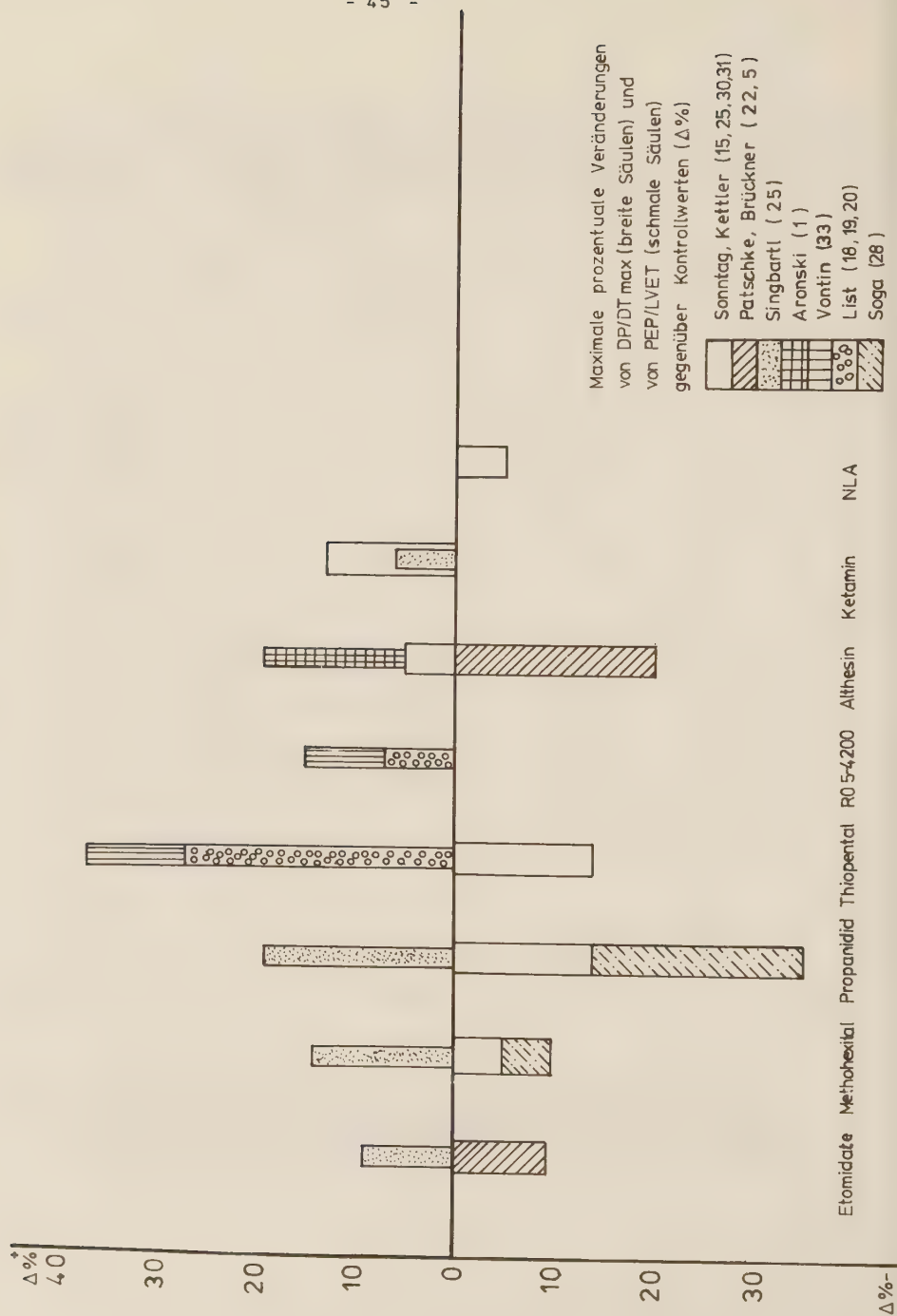
Tabelle

Dosis	Etomidate			Methohexital		Propanidol	
	1) 0,3mg/kgKG +0,12mg/kg Min	2) 0,3mg/kg KG	3) 0,3mg/kg KG	4) 2mg/kgKG +0,7mg/kg Min	3) 1mg/kg KG	4) 7mg/kgKG +2mg/kg Min	3) 4mg/kg KG
Herz- frequenz	+9	-4,2	+11	+30	+20	+63	+21
Herz- index	+14	+4,3	∅	-6	∅	-7	∅
Schlag- volumen- index	-	+6,5	∅	-30	∅	-38	∅
Arteriel- ler Mittel- druck	-	-14,3	∅	-	∅	-4,4	∅
Diastoli- scher Blut- druck	∅	∅	> -9	∅	> erst-8 dann+8	∅	> +25
Systoli- scher Blut- druck	∅	∅		∅		∅	
Peripherer Wider- stand	-12	-17,3	∅	-	∅	-8	∅
dp/dt _{max}	-	-9,4	∅	-5	∅	-14	∅
PEP	∅	∅	+4	∅	+8	∅	+8,6
PEP/LVET	∅	∅	+9,2	∅	+14	∅	+18,6
LVET	∅	∅	-2	∅	-5	∅	-5

Kreislaufwirkung von verschiedenen i.v. Anaesthetika;
maximale prozentuale Änderungen (Δ%)

Thiopental			RO 5-4200		Althesin			Ketamin		NLA
4) 4mg/kg KG	5) 100- 250mg	6) 2-5mg/ kg KG	5) 0,5- 2mg	6) 3mg/kg KG	4) 0,9mg/ kg KG	8) 0,9mg/ kg KG	7) 0,6mg/ kg KG	4) 5mg/kg KG	3) 1mg/kg KG	4) 0,33DHB+ 0,0067FE mg/kg KG
+32	+38	ø	ø	ø	+44	+10,9	-3	+37	-7	-
-15,8	ø	ø	ø	ø	+21	-13,5	ø	-	ø	-7,8
-35	ø	ø	ø	ø	-16	-20	ø	+24	ø	-8,3
ø	ø	ø	ø	ø	-6	-24,2	ø	+11	ø	-11,4
ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-6,3	ø	-7	ø
ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-14,5	ø		ø
+9,3	ø	ø	ø	ø	-17	-32,5	ø	-22	ø	-
-13,9	ø	ø	ø	ø	+5	-18,6	ø	+13	ø	-5
ø	ø	+33	-	ø	ø	ø	+20	ø	+3	ø
ø	+37	+27	+14,8	+7	ø	ø	+19	ø	+6	ø
ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	-5	ø	-3	ø

1) Kettler (15); 2) Brückner (5); 3) Singbartl (25); 4) Sonntag (29,30,31);
5) Vontin (33); 6) List (18,19,20); 7) Aronski (13); 8) Patschke (22).



Invasive Techniken sollten wegen ihrer Gefährlichkeit nur bei entsprechenden diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen (an bereits myokardial vorgeschädigten Patienten) angewandt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Ergebnisse der Untersuchungen aus der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München wurden bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck, sowie Myokardverhalten verglichen.
2. Die myokardiale Inotropie wurde durch Bestimmung von Anspannzeit und Austreibungszeit und deren Quotient bestimmt.
3. Dabei wurde festgestellt, daß Etomidate Herz und Kreislauf am wenigsten beeinflußt. Weniger günstig verhielten sich Methohexital, RD 5-4200 und Thiopental; am ungünstigsten Propanidid.
4. Dies wurde auch durch andere Veröffentlichungen bestätigt, in denen ebenfalls Messungen mittels nichtinvasiver Technik abgehandelt wurden.
5. Auch die Ergebnisse von Untersuchungen, in denen dp/dt max bestimmt wurde, zeigen, daß Etomidate bei dieser Untersuchungsmethode gut abschneidet.
6. Etomidate ist wegen seines geringen Einflusses auf Herz und Kreislauf als Hypnotikum zu empfehlen.
7. Die nichtinvasive Messung der myokardialen Inotropie (Anspannzeit, Austreibungszeit und deren Quotient) ist wegen ihrer geringen Gefährlichkeit der invasiven Messung vorzuziehen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS:

1. Aronski, A., Kubler, A., Majda, A. und Jankowska, M.:
Cardiovascular effects of Althesin.
Anaesthesia 31, 195-199, 1976
2. Bartsch, Ch.J.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei i.v.
applizierbaren Hypnotica Etomidate, Thiopental und
RO 5-4200.
med. Diss. LMU, München, 1974
3. Behrends, E.:
Myokardfunktion nach Etomidate. Kombination mit einem
Analgetikum und Gegenüberstellung zu Methohexital-Halo-
thane.
med. Diss. LMU, München, 1974
4. Blumberger, K.J.:
Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen.
Ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung.
Ergebn.inn.Med. Kinderheilkunde 62, 424, 1942
5. Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Patschke, D. et al.:
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den
Kreislauf des Menschen.
Anaesthesist 23, 322-330, 1974
6. Dannemann, H., Lübke, P., Raman, K.:
Physikalische Kreislaufmessungen nach Methohexital-Na.
Z. prakt. Anästh. 7, 277-282, 1972
7. Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemce, H. und Schürk-Bulich, M.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurz-
wirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Metho-
hexital.
Anaesthesist 23, 108-115, 1974

8. Drewes, Ch.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate
mit zweifacher Nachinjektion und verschiedener Prä-
medikation.
med. Diss. LMU, München, 1974
9. Dundee, J.W.:
Comparison of the Effects of Methohexital and Propanidid
on the Blood Pressure.
Acta anaesth. scand., suppl. XVII, 51-62, 1965
10. Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O.:
Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Doenicke, A., 158-183
Feurstein, V., 349-359
4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1976
11. Gabanyi, D.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurz-
wirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Metho-
hexital.
med. Diss. LMU, München, 1974
12. Herpfer, G.E.:
Über die Messung der Kontraktionsfähigkeit des Herz-
muskels.
Anaesthesist 19, 35-41, 1970
13. Hillebrecht, J.:
Herzfehleranalyse mit den diagnostischen Mitteln der
freien Arztpraxis und des kleinen Krankenhauses.
Herz/Kreisl. 5, Nr. 2+3, 1973
14. Jung, M.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate,
einem neuen barbituratfreien, i.v. applizierbarem Hypno-
tikum.
med. Diss. LMU, München, 1974

15. Kettler, D., Sonntag H.:
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und
Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter
Narkoseeinleitung mit Etomidate.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 93, 160, 1975
16. Knapp, E., Aigner, A., Baumgartl, P., Raas, E.:
Zur Frage der Frequenzabhängigkeit systolischer Kreis-
laufzeiten und daraus berechneter Indices.
Z. Kreisl.-Forsch. 61, 492-497, 1972
17. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
6. Auflage, 133-143, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
18. List, W.F., Hiotakis, K. und Gravenstein, J.S.:
Die Wirkung von Thiopental auf die Myokardfunktion.
Anaesthesist 21, 388-390, 1972
19. List, W.F., Anton, A.H.:
Neuere Kreislaufuntersuchungen unter Ketamin.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69, 84-88
20. List, W.F.:
Vergleichende Kreislaufuntersuchungen von Rohypnol
und Thiopental.
Vortrag ZAK, Bremen, 1975
21. Mason, D.T.:
Usefulness and Limitation of the Rate of Rise of
Intraventricular Pressure (dp/dt) in the Evaluation
of Myocardial Contractility in Man.
Am. Journ. of Card., 23, 516-527, 1969
22. Patschke, D., Heß, W., Tarnow J. und Weymar, A.:
Die Wirkung von Fentanyl und Althesin auf die Hämö-
dynamik, die Herzinotropie und den myokardialen Sauer-
stoffverbrauch des Menschen.
Anaesthesist 25, 10-18, 1976

23. Priano, L., Wilson, R.O., Traber, D.L.:
Use of the Aortic Pulse as an Index of Myocardial
Contractile Force.
Texas Rep. Biol. Med. 28, 1 und 2, 87-96, 1970
24. Schenk, H.-D., Sonntag, H., Kettler, D. et al.:
Der Einfluß von Epontol^R auf den Sauerstoffverbrauch
des Herzens und die Hämodynamik beim Menschen.
Anaesthesist 23, 105-107, 1974
25. Singbartl, G., Langrehr, D. und Neuhaus, R.:
Wirkung verschiedener Injektionsnarkotika auf die
systolischen Zeitintervalle bei eingeschränkter
Myocardfunktion.
Vortrag ZAK, Bremen, 1975
26. Singbartl, G., Langrehr, D., Neuhaus, R.:
Kardiodepressive Effekte von Ketamin, Etomidate,
Methohexital und Propanidid.
Prakt. Anästh. 11, 397-404, 1976
27. Singbartl, G., Langrehr, D., Neuhaus, R.:
Ketamin - eine herz-kreislauf-stimulierende Substanz
mit direkt kardiodepressiver Eigenwirkung.
Prakt. Anästh. 10, 335-344, 1975
28. Soga, D., Beer, R., Bader, B., Andrae, J., Götz, E.:
Die Beeinflussung der linksventriculären Myocardcon-
tractilität und Hämodynamik durch Propanidid beim
Menschen.
Anaesthesiologie und Wiederbelebungs 74, 78-87
29. Sonntag, H., Hellberg, K., Schenk, H.D. et al.:
Effects of Thiopental on Coronary Blood Flow and
Myocardial Metabolism in Man.
Acta anaesth. scand., 19, 69-78- 1975

30. Sonntag, H., Schenk, H.D., Donath, U. et al.:
Der Energieumsatz des menschlichen Herzens unter dem
Einfluß von Althesin.
Anaesthesist 23, 101-104, 1974
31. Sonntag, H.:
Coronardurchblutung und Energieumsatz des menschlichen
Herzens unter verschiedenen Anaesthetica.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 79, 1973
32. Tarnow, J., Schmicke, P.:
Derzeitige Möglichkeiten der Messung der myokardialen
Kontraktilität in der Anästhesiologie und Intensivpflege.
Z. prakt. Anästh. 7, 322-330, 1972
33. Vontin, H., Lagari, Schorer, R.:
Vergleichende Untersuchungen des Herzzeitvolumens und
der systolischen Zeitintervalle mit Hilfe der Impedanz-
kardiologie bei der Einleitung der Ataranalgesie und
der Halothannarkose.
Vortrag ZAK, Genf, 1977
34. Weissler, A.M., Harris, W.S., Schoenfeld, C.D.:
Systolic time intervals in heart failure in man.
Circulation 37, 149-159, 1968
35. Weissler, A.M., Harris, W.S., Schoenfeld, C.D.:
Bedside technics for the evaluation of ventricular
function in man.
Ann. J. Cardiol, 23, 577-583, 1969
36. Zindler, M.:
Cardiovascular Effects of Propanidid.
Acta anaesth. scand., suppl. XVII, 59-61, 1965

Lebenslauf:

Ich wurde am 15.7.50 als Tochter des Arztes Dr. med. Ottheinz Schulte-Steinberg und dessen Frau Dr. med. Gertrud Schulte-Steinberg, geb. Rapp, in Karlsruhe geboren. 1953 wanderte ich mit meinen Eltern nach Kanada aus. Von 1955-1962 besuchte ich die Almonte Public School in Almonte, Ontario. Im Jahr 1962/63 war ich für 1 Jahr in Deutschland und besuchte das Fichte Gymnasium in Karlsruhe. Im Schuljahr 1963/64 war ich dann wieder in Kanada, an der Montreal-West High School in Montreal, Quebec. Dann wechselte ich im Jahr 1964/65 an die Victoria Park Secondary School in Scarboro, Ontario. 1965 zog ich mit meiner Familie nach Deutschland zurück, wo ich dann von 1965-68 das Realgymnasium Starnberg besuchte, das ich 1968 mit der Reifeprüfung abschloß. Im Wintersemester 1969/70 studierte ich Kunstgeschichte an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Vom Sommersemester 1970 an begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin, das ich am 2.2.76 erfolgreich mit dem Staatsexamen abgeschlossen habe. Am 29.4.78 heiratete ich den Juristen Heinz Weiland. Seit dem 1.7.1976 bin ich als Assistenzzahnärztin tätig.

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

